

Synthese aus Menthon: Als Ausgangsmaterial diene „synthetisches Menthol“ von Schimmel & Co., dessen Drehungsvermögen in Alkohol $[\alpha]_D^{20} = (-3.1 \times 100) : (2 \times 10.85) = -14.7^\circ$ betrug. Da reines Menthol $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ besitzt, berechnet sich ein Gehalt an linksdrehender Komponente von 29%. Durch Oxydation mit Beckmannschem Chromsäure-Gemisch gewannen wir das entsprechende Menthon (38 g aus 45 g Menthol).

20 g Menthon, 22 g Brom-essigsäure-methylester und 40 g Benzol wurden zum Sieden erhitzt und ohne weitere Erwärmung 8.6 g Zink-Schnitzel in kleinen Anteilen zugegeben. Wir erhielten 18 g Menthol-essigester (62% d. Th.), der unter 12 mm bei 138–139° überging. Der optisch aktive Ester von O. Wallach zeigte den Schmp. 31–32°.

15 g „inaktiver“ Menthol-essigester wurden mit 30 g frisch entwässertem, fein gepulvertem Kaliumbisulfat unter Rückfluß 1 Stde. auf 150–160° erhitzt. Nach dem Aufnehmen in Äther wurde fraktioniert, wobei bis 146° (11 mm) 10 g Menthan-essigester, verunreinigt durch unveränderten Menthol-essigester, übergingen. Die bis 160° (11 mm) übergehende Fraktion (4 g) enthielt das gesättigte Lacton. Durch wiederholte Fraktionierung konnten daraus 2 g Menthan-essigsäure-(3)-lacton-(4) von den im theoretischen Teil mitgeteilten Konstanten erhalten werden.

Zur Gewinnung der kristallisierten Isomeren wurden je 0.5 g Lacton aus Citryliden-malonsäure und aus Menthol mit 3 ccm Eisessig, 0.5 g rotem Phosphor und 1 ccm Jodwasserstoff ($d = 1.7$) 3 Stdn. gekocht, mit Wasserdampf abgeblasen, gekühlt, auf Ton abgepreßt und mehrmals aus Petroläther umkristallisiert. Die auf beiden Wegen gewonnenen Präparate kristallisieren in langen, prächtigen Spießen, die sich parallel zu Bündeln vereinigen und im Gemisch keine Schmelzpunkts-Erniedrigung zeigen.

Der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft sprechen wir für die Überlassung von Apparaten unseren besten Dank aus.

194. Yasuhiko Asahina und Juntaro Asano: Über die Konstitution von Hydrangenol und Phylodulcin, IV. Mitteil. : Synthese des Phylodulcin-dimethyläthers.

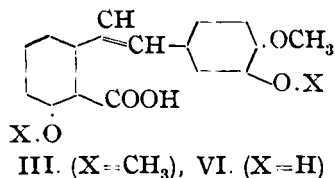
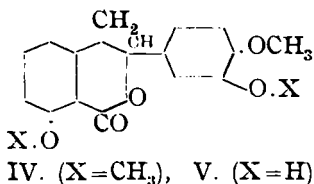
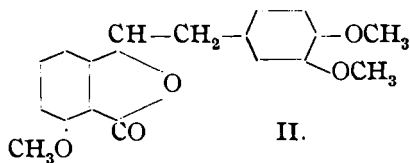
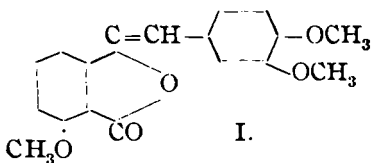
[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]

(Eingegangen am 19. März 1931.)

Wir haben dieselbe Methode, die beim Hydrangenol¹⁾ angewendet worden ist, auf die Synthese des Phylodulcin-dimethyläthers übertragen. Das 7.3'.4'-Trimethoxy-benzal-phthalid (I), das durch Zusammenschmelzen von 3-Methoxy-phthalsäure-anhydrid und Homoveratrumssäure entsteht, wird zu 7.3'.4'-Trimethoxy-benzylphthalid (II) reduziert, welches ein Isomeres des Phylodulcin-dimethyläthers ist. Verseift man dasselbe (II) mit methylalkohol. Kali und erhitzt das Kaliumsalz mit Glycerin in Gegenwart von Ätzkali auf 180°, so entsteht 3.3'.4'-Trimethoxy-stilben-2-carbonsäure (III). Löst man dann die letztere in

¹⁾ B. 63, 2059 [1930].

kalter, konz. Schwefelsäure und verdünnt die Lösung mit Wasser, so scheidet sich 8.3'.4'-Trimethoxy-3-phenyl-3.4-dihydro-isocumarin (IV) aus, das sich als vollkommen identisch mit dem natürlichen *d,l*-Phyllo-*dulcin*-dimethyläther erwies. Eine partielle Entmethylierung desselben zu Phyllo-*dulcin* (V) gelang noch nicht. Bei der Überführung eines Stilbenhydrat-carbonsäure- in ein Stilben-carbonsäure-Derivat hat sich die oben erwähnte Glycerin-Kali-Methode sehr gut bewährt. Beim Erhitzen mit diesem Reagens liefert das Phyllo-*dulcin* (V) leicht die Anhydro-phyllo-*dulcin*-säure (VI), welche durch Methylieren mit Diazo-methan und darauffolgende Verseifung in die Verbindung (III) übergeführt wird.



Zur Nomenklatur des Amatscha-Süßstoffs.

Asahina und Ueno²⁾ haben früher geglaubt, daß der direkt aus den Amatscha-Blättern extrahierte Süßstoff aus zwei Substanzen, dem *d*-Phyllo-*dulcin* und *d*-Iso-phyllo-*dulcin*, besteht, die bei der Einwirkung von Alkali in ein und dasselbe *d,l*-Iso-phyllo-*dulcin* übergehen. Diese Isomerie haben sie auf die verschiedene Stellung des Lactonringes zurückgeführt. In unserer 1. Mitteilung³⁾ haben wir daher die beiden Verbindungen durch die Benzyl-phthalid- resp. Dihydro-isocumarin-Formel ausgedrückt. Die späteren Untersuchungen⁴⁾ haben aber gezeigt, daß ein *p*-methoxyliertes Benzyl-phthalid-Derivat erst durch energische Einwirkung von Alkali in das entsprechende Stilben-carbonsäure-Derivat übergeführt wird, um dann ein Dihydro-isocumarin-Derivat zu geben. Dagegen wird ein Phyllo-*dulcin*-Präparat, das bei niedrigerer Temperatur schmilzt, aber ein größeres Drehungsvermögen besitzt, nicht nur durch 1-maliges Lösen in warmer Alkalilauge und Wieder-ansäuern, sondern auch durch Erwärmen mit verd. Salzsäure zum Racemkörper stabilisiert. Von einer Umlactonisierung kann mithin keine Rede sein. Es kommt also in der Droge nur ein Phyllo-*dulcin* vor, das in der *d*- und *d,l*-Form auftritt. Der Name Iso-phyllo-*dulcin* ist demnach zu streichen.

²⁾ Journ. pharmac. Soc. Japan Nr. 408 [1916]; Chem. Abstracts 1916, 1525.

³⁾ B. 62, 171 [1929].

⁴⁾ B. 63, 431 [1930].

Beschreibung der Versuche.

7.3'.4'-Trimethoxy-benzalpthalid.

Man schmilzt zunächst 1 g trockne Homo-veratrumsäure mit 1.8 g 3-Methoxy-phthalsäure-anhydrid zusammen und fügt dann 0.3 g entwässertes Natriumacetat hinzu, wobei starkes Aufbrausen eintritt. Das Gemisch wird noch 8 Stdn. auf 180–190° erhitzt und dann unter Zusatz von wenig Wasser mit Essigester extrahiert. Dieser Essigester-Auszug wird mit Soda-Lösung geschüttelt, mit entwässertem Glaubersalz getrocknet und schließlich eingedampft. Hierbei bleibt ca. 0.1 g einer krystallinischen Substanz zurück, die nach wiederholtem Umlösen aus Essigester gelbe Blättchen vom Schmp. 184° bildet. Sie ist in Alkohol wenig löslich, in Äther, Benzol und Ligroin schwer, in Essigester ziemlich löslich. Eine alkohol. Lösung fluoresciert stark bläulich.

0.0495 g Sbst.: 0.1260 g CO₂, 0.0232 g H₂O.

C₁₈H₁₆O₅. Ber. C 69.21, H 5.16. Gef. C 69.42, H 5.25.

7.3'.4'-Trimethoxy-benzylphthalid.

Man löst 2.5 g 7.3'.4'-Trimethoxy-benzalpthalid und 1.5 g Ätzkali in 100 ccm warmem 50-proz. Alkohol, trägt in die so erhaltene blutrote Lösung, die mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt ist, Natrium-amalgam (3% Na) ein und erhitzt ca. 1 Stde. auf dem Wasserbade, bis die Flüssigkeit entfärbt ist. Dann säuert man die Lösung an, schüttelt mit Chloroform durch und verdampft das Chloroform. Der sirupöse Rückstand liefert beim Umkrystallisieren aus 20 ccm heißem Alkohol ca. 1.75 g Krystalle. Aus der Mutterlauge lassen sich noch 0.15 g derselben Substanz gewinnen. Nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol bildet diese Substanz seidenglänzende, farblose Nadeln vom Schmp. 142°. Sie ist ziemlich leicht löslich in Essigester und heißem Alkohol, aber fast unlöslich in Äther, Benzol und Ligroin. In kalter Lauge ist sie nicht löslich, wohl aber in heißer Lauge.

0.0471 g Sbst.: 0.1192 g CO₂, 0.0238 g H₂O.

C₁₈H₁₈O₅. Ber. C 68.77, H 5.76. Gef. C 69.02, H 5.65.

3.3'.4'-Trimethoxy-stilben-2-carbonsäure.

Man verseift 0.5 g 7.3'.4'-Trimethoxy-benzylphthalid durch Erwärmen mit 10 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge, verdampft die Lösung zur Trockne und erhitzt den Rückstand unter Zusatz von 15 ccm wasserfreiem Glycerin 3 Stdn. auf 180°. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser, säuert mit Salzsäure an und extrahiert mit Äther. Beim Verdampfen der Äther-Lösung bleibt eine klebrige Substanz zurück, die beim Stehen unter wenig Methylalkohol allmählich krystallinisch erstarrt. Wiederholt aus Methylalkohol umkrystallisiert, bildet dieselbe farblose Nadeln vom Schmp. 172°. Eine Mischprobe mit der Dimethyläther-anhydro-phyllodulcinsäure aus *d,l*-Phyllodulcin zeigt keine Schmelzpunkts-Depression.

0.0480 g Sbst.: 0.1215 g CO₂, 0.0248 g H₂O.

C₁₈H₁₈O₅. Ber. C 68.77, H 5.76. Gef. C 69.04, H 5.78.

Durch Einwirkung von Diazo-methan geht diese Säure in den bei 142° schmelzenden Methylester (farblose Blättchen) über.

8.3'.4'-Trimethoxy-3-phenyl-3.4-dihydro-isocumarin
(= *d,l*-Phyllo dulcin-dimethyläther).

Man löst 0.5 g 3.3'.4'-Trimethoxy-stilben-2-carbonsäure in 5 g kalter, konz. Schwefelsäure, gießt nach 5 Min. die hellbraune Lösung in viel Wasser und krystallisiert den bald krystallinisch werdenden Niederschlag aus Alkohol um. Die so gereinigte Substanz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 105⁰, welche beim Aufbewahren spontan oder beim Impfen in die stabile Form vom Schmp. 125⁰ übergehen.

0.0507 g Sbst. (Schmp. 125⁰): 0.1282 g CO₂, 0.0258 g H₂O.
C₁₈H₁₈O₅. Ber. C 63.77, H 5.76. Gef. C 68.96, H 5.69.

Die Misch-Schmelzpunkte der beiden Formen mit den entsprechenden *d,l*-Phyllo dulcin-dimethyläthern zeigen keine Depression.

d,l-Phyllo dulcin-dimethyläther.

Methyliert man *d,l*-Phyllo dulcin genau so wie beim Hydrangenol-dimethyläther⁵⁾, so erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 105⁰. Bei wiederholtem Umkrystallisieren aus Alkohol oder bei längerem Aufbewahren geht das Präparat in die stabile Form vom Schmp. 125⁰ über. Eine Mischprobe der beiden Formen zeigte nur den höheren Schmelzpunkt.

Anhydro-phyllodulcinsäure.

Man erhitzt 0.5 g *d,l*-Phyllo dulcin und 0.5 g Ätzkali mit 15 ccm wasser-freiem Glycerin im Ölbad 3 Stdn. auf 180–200⁰, säuert nach dem Verdünnen mit Wasser an und saugt den Niederschlag (0.4 g) ab. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bildet die Substanz gelbliche Prismen, die, im Gegensatz zum Phyllo dulcin, in Äther leicht löslich sind und durch Eisenchlorid blauviolett gefärbt werden. Beim Erhitzen im Capillarröhrchen zieht sich das Präparat schon gegen 130⁰ zusammen und schmilzt dann unscharf gegen 165⁰. Diese Schmelze verflüssigt sich nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 132⁰ und erweist sich als identisch mit *d,l*-Phyllo dulcin.

0.0508 g Sbst.: 0.1243 g CO₂, 0.0224 g H₂O.
C₁₆H₁₄O₅. Ber. C 67.11, H 4.93. Gef. C 67.73, H 4.93.

Dimethyläther-anhydro-phyllodulcinsäure.

Eine absolut-ätherische Lösung von 1 g Anhydro-phyllodulcinsäure wird mit einer Diazo-methan-Äther-Lösung (dargestellt aus 7 ccm Nitroso-methylurethan) versetzt, wobei eine ziemlich lebhaft Gasentwicklung eintritt. Nach 1-tägigem Stehen wird der Äther verdampft und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert, wobei farblose Blättchen (ca. 1 g) vom Schmp. 142⁰ erhalten werden.

0.0542 g Sbst.: 0.1380 g CO₂, 0.0286 g H₂O.
C₁₉H₂₀O₆. Ber. C 69.47, H 6.14. Gef. C 69.44, H 5.91.

Verseift man den oben beschriebenen Ester mit alkohol. Kali, so erhält man die freie Dimethyläther-anhydro-phyllodulcinsäure vom Schmp. 172⁰, die sich als vollkommen identisch mit der synthetischen 3.3'.4'-Trimethoxy-stilben-2-carbonsäure erweist.

⁵⁾ B. 68, 435 [1930].

Einwirkung von Salzsäure auf optisch aktives Phyllo dulcin.

Das uns zur Verfügung gestellte, optisch aktive Phyllo dulcin stammte aus dem Nachlaß von Prof. Tamba, der die Substanz aus der Droge ohne Anwendung von Alkali extrahiert hatte. Es bildete farblose, derbe Prismen und schmolz unscharf zwischen 105—110°. Eine Lösung von 0.3150 g Substanz in 15 ccm Aceton drehte das polarisierte gelbe Licht im 2-dm-Rohr bei Raum-Temperatur um 2.87° nach rechts; mithin $[\alpha]_D = + 68.3^\circ$. 0.2 g desselben Präparates wurden nun in 13 ccm Alkohol gelöst, mit 3 ccm konz. Salzsäure versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Eine andere Probe wurde fein pulverisiert, in 3-proz. Salzsäure suspendiert und 3 Stdn. auf 100° erwärmt. In beiden Fällen stieg der Schmelzpunkt der Krystalle bis auf 132°, und die Lösung besaß kein Drehungs-Vermögen.

195. Y. Asahina und Mototaro Inubuse: Darstellung des Cyanidins aus Quercetin.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokyo.]
(Eingegangen am 26. März 1931.)

Wie wir¹⁾ schon gezeigt haben, läßt sich der Quercetin-pentamethyläther durch Natrium-amalgam in alkalischer Lösung leicht in die Pseudobase des Cyanidin-pentamethyläthers überführen. Dagegen wird beim Behandeln von Quercetin selbst mit Natrium-amalgam in alkalischer Lösung nur eine Spur Carbinolbase des Cyanidins erhalten, die beim Ansäuern eine hellrote Lösung gibt. Es ist unmöglich, aus der letzteren den Farbstoff zu isolieren. Hiernach dürfte man wohl annehmen, daß die Überführung des Quercetins in das Cyanidin durch die gegen Alkali empfindlichere Pyron-Hydroxylgruppe gestört worden ist. Wir haben daher statt Quercetin dessen Rhamnoglucosid, das Rutin, das mit der Pyron-Hydroxylgruppe an den Zuckerrest verkettet ist, mittels Natrium-amalgams reduziert. Wie zu erwarten, geht die Reduktion ziemlich glatt vor sich, und das Cyanidinchlorid wird aus der Lösung beim Kochen mit Salzsäure ausgeschieden. Zur präparativen Darstellung des Cyanidins aus Quercetin ist diese Methode sehr geeignet.

2 g reines Rutin (aus *Sophora japonica*) werden in 10 ccm Wasser suspendiert und mit 35 g Natrium-amalgam (3% Na) auf einmal versetzt; bei einer 10° nicht übersteigenden Temperatur wird dann im Laufe von 40—60 Min. von Zeit zu Zeit ungerührt, wobei die anfangs gelb gefärbte Lösung dunkelgrün wird. Beim Ansäuern mit einem Überschuß an Salzsäure wird die Lösung tief violettrot; man erwärmt sie noch 1/2 Stde. auf dem Wasserbade und läßt sie dann über Nacht stehen. Der so erhaltene dunkle, fast schwarze Niederschlag ist mit Quercetin vermischt und gibt dementsprechend mit Alkali eine grüne Lösung. Um die Verunreinigung zu beseitigen, wird das Rohprodukt abgesaugt, mit 7-proz. Salzsäure gut gewaschen, auf Ton getrocknet und im Soxhlet-Apparat mit salzsäure-haltigem Äther solange (mehrere Stunden) extrahiert, bis der Äther nichts mehr aufnimmt.

¹⁾ B. 62, 3018 [1929].